

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004 年 3 月 11 日 (11.03.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/019957 A1(51) 国際特許分類: A61K 31/663, 9/06, 47/34,  
47/36, 47/46, A61P 1/02, 19/08, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/010940

(22) 国際出願日: 2003 年 8 月 28 日 (28.08.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2002-249838 2002 年 8 月 29 日 (29.08.2002) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 東レ株式  
会社 (TORAY INDUSTRIES, INC.) [JP/JP]; 〒103-8666  
東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

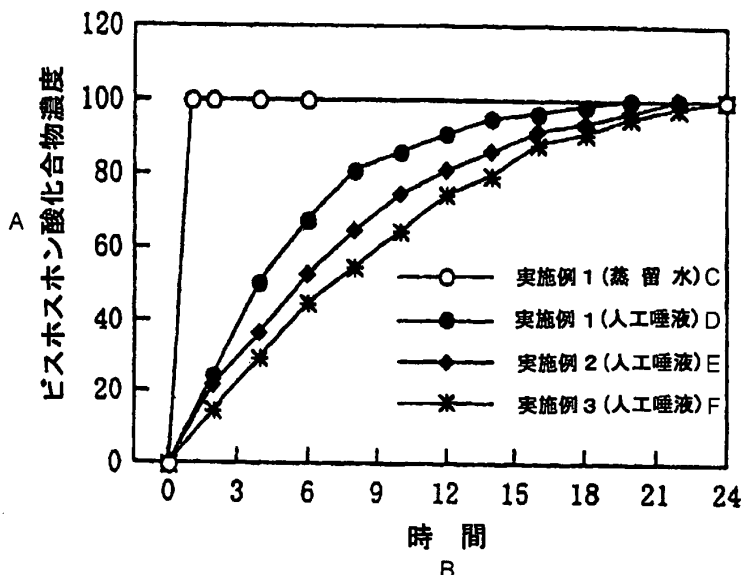
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 吉井 良二

(YOSHII, Ryoji) [JP/JP]; 〒248-0036 神奈川県 鎌倉市  
手広 1 1 1 番地 東レ手広寮 4 0 3 号 Kanagawa  
(JP). 青木 孝夫 (AOKI, Takao) [JP/JP]; 〒259-0132 神奈  
川県 中郡二宮町 緑が丘 2 丁目 1 7 番 5 号 Kanagawa  
(JP).(74) 代理人: 谷川 英次郎 (TANIGAWA, Hidejiro); 〒102-  
0072 東京都千代田区飯田橋4丁目5番12号 岩田  
ビル6階 谷川国際特許事務所内 Tokyo (JP).(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI,  
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,  
SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

[続葉有]

(54) Title: MEDICINAL COMPOSITION FOR PERIODONTAL POCKET ADMINISTRATION CONTAINING BISPHOSPHO-  
NIC ACID DERIVATIVE OR ITS SALT AS THE ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称: ビスホスホン酸誘導体又はその塩を有効成分とする歯周ポケット投与用医薬組成物

A...CONCENTRATION OF BISPHOSPHONIC  
ACID COMPOUND

B...TIME

C...EXAMPLE 1 (DISTILLED WATER)

D...EXAMPLE 1 (ARTIFICIAL SALIVA)

E...EXAMPLE 2 (ARTIFICIAL SALIVA)

F...EXAMPLE 3 (ARTIFICIAL SALIVA)

(57) Abstract: A medicinal  
composition for periodontal  
pocket administration containing  
a bisphosphonic acid derivative  
as the active ingredient which has  
excellent sustained release properties  
in topical administration. This  
medicinal composition for periodontal  
pocket administration contains a  
bisphosphonic acid derivative or  
its salt and a base which undergoes  
liquid-gel phase transition upon contact  
with a physiological body fluid in the  
periodontal pocket.(57) 要約: 局所投与において優れた  
持続放出性を有する、ビスホス  
ホン酸誘導体を有効成分として含有  
する歯周ポケット投与用医薬組成  
物が開示されている。本発明の歯  
周ポケット投与用医薬組成物は、  
ビスホスホン酸誘導体又はその塩  
と歯周ポケットにおいて生理学的  
体液と接触することにより液体-ゲ  
ル相転移を起こす基剤とを含有す  
る。



(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明細書

ビスホスホン酸誘導体又はその塩を有効成分とする歯周ポケット投与用医薬組成物

## 技術分野

- 5       本発明は、ビスホスホン酸誘導体又はその塩の局所投与に優れた医薬組成物に関する。本発明の歯周ポケット投与用医薬組成物は歯周病治療に好適に用いられる。

## 背景技術

- 10       歯周病は慢性歯肉炎が進行し、炎症が歯肉以外の歯周組織に波及した疾患で、歯周組織の進行性の破壊を伴う。臨床的には歯肉の慢性炎症、歯周ポケットからの出血、歯槽骨退縮などを認め、破壊の進行により歯の動揺や移動が生じ、終局的には歯が自然脱落するか、抜歯の必要が生じることが知られている。歯周病の治療としては原因物質であるプラークおよび歯石の除去、歯肉再付着を目的としたルートプレーニングや歯周外科手術による変性壊死組織の除去などが行われている（医歯薬出版株式会社発行 歯周治療学（第2版）215～226頁（1992年））。歯周病に対する薬物治療には、歯周炎関連細菌の除去を目的としてテトラサイクリン系抗生物質が主に使用されている。しかし、歯周病の重要な臨床像である歯槽骨退縮に直接作用する薬剤は現在のところ存在せず、このような作用を有する薬剤は歯周病の新規治療薬としての有用性が期待される。

- 20       ビスホスホン酸は生体内で安定なピロリン酸の構造類縁体であり、異所性石灰化抑制作用や骨吸収抑制作用等の生物学的作用を有する。ビスホスホン酸は悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症、骨 paget 病、骨粗鬆症、リウマチ性関節炎等の治療薬として既に臨床で使用されているが、その薬理作用により、歯周病による歯槽骨吸収への作用も期待される。ビスホスホン酸はラットにおいて歯周組織破壊抑制作用が報告されている（J. Dent. Res. 11, 1430-1433 (1988)）ほか、第2世代のビスホスホン酸であるアレンドロネートがサルおよびイヌ歯周病モデルにおいて、経口投与で歯槽骨破壊を抑制したことが近年報告されている（J. Periodontol 63, 825-830 (1992) ; J. Periodontol 66 (3), 211-217 (1995)）。

また、インカドロン酸二ナトリウムは強力な骨吸収抑制作用を有する第3世代のビスホスホン酸であり（特公平7-629号）、ハムスター歯周病モデルにおいて歯槽骨退縮抑制作用を（歯科基礎医学会雑誌 36 (5), 510-519 (1994)）、またイヌ歯周病モデルにおいて歯槽骨退縮抑制およびアタッチメントレベル改善作用を、それぞれ皮下あるいは経口投与にて発現することが既に報告されている（J. Periodont. Res. 33, 196-204 (1998)）。

この様な、経口投与、皮下注射並びに静脈注射等の全身投与の場合は、歯槽骨患部に薬効を発現する濃度のビスホスホン酸が移行することによって骨吸収抑制作用が発現すると考えられるが、同時に他の組織へも同様にビスホスホン酸が移行することによって、殊に全身の骨組織においても同様に骨吸収抑制作用を発現し、好ましくない作用が発現する可能性がある。そこで、ビスホスホン酸を局所に投与する試みがなされており、例えば、リセドロネートの第一臼歯に隣接する骨膜付近への局所投与、並びにパミドロネートの口蓋側粘膜下への局所投与が、ラット臼歯の実験的移動モデルに有効であることが報告されている（J. Dent. Res. 73 (8), 1478-1484 (1994) ; Orthod. Waves 57 (5), 307-317 (1998)）。

しかしながら、現在までヒトにおいて臨床的に利用可能なビスホスホン酸の局所投与用歯槽骨退縮抑制剤は全く報告がない。特表平7-502506号には、第2世代のビスホスホン酸であるアレンドロネートの歯周病治療用組成物が開示されているが、その主たる投与方法は経口若しくは静脈注射による全身投与である。該組成物の局所投与については、歯及び歯肉の炎症部位に直接添付できる旨の記載があるが、投与量、投与部位等の具体的開示は全くなく、単に可能性を示唆しているに過ぎない。しかも、この歯及び歯肉の炎症部位は唾液や歯肉溝からの滲出液によって常時洗われており、該組成物を直接添付する方法では薬物は簡単に流失してしまうため、歯槽骨への高濃度のアレンドロネートの移行は全く期待できない。

この様な背景から、特開2001-213779号および特開2001-213780号には、ビスホスホン酸を歯槽粘膜刺入法により局所投与する注射用医薬組成物について開示されている。この組成物は歯槽粘膜下に直接注射するので、

高濃度の薬物を歯槽骨へ送達することが可能となるが、刺入に伴う医者の技術的負担、患者の肉体的負担を伴うものである。

また、特表 2000-504718 号には、ビスホスホン酸を徐放性ゼラチン基剤に含有させた局所用製剤について開示されている。この製剤は歯周外科手術後の歯槽骨近傍に固形製剤を埋め込む方法により投与されており、前述のビスホスホン酸の歯槽粘膜刺入法により局所投与以上に医者の技術的負担、患者の肉体的負担を伴うものである。

一方、口腔内の局所疾患部位の治療を意図した製剤としては、既に液剤や軟膏剤が利用されている。液剤は口腔内の隅々まで薬物を送達することができるが、唾液と共に簡単に流れてしまうために薬物を歯槽骨へ送達することは困難である。軟膏剤は液剤と比較した場合、唾液による流失は多少は少ないものの、その効果充分とはいえず、この様な製剤では高濃度の薬物を歯槽骨へ送達することは期できない。唾液による製剤の流失を抑え、口腔内で薬物を持続的に放出させる製剤については各種剤型が提案されており、口腔粘膜に付着させ持続的に薬物を放出せる口腔内付着型徐放性製剤として錠剤、フィルム製剤等が提案されている。しかしながら、これらの製剤は口腔内粘膜、歯肉外側（歯根と反対側の歯肉上皮）に付着させることにより投与されるが、歯肉外側から歯槽骨へ至る薬物吸収ルートでは、歯肉内部の脈管系が発達しているために、薬物は歯槽骨に到達せずに脈管から血流に乗って全身へ移行してしまうので歯槽骨への選択的な薬物移行は難しい。なおかつ、歯肉外側に付着させた場合、唾液との接触が頻繁であるため、製剤の侵蝕は避けようがなく、薬物の持続的放出には限界がある。

特許第 3051154 号には、薬物を含有した生体内分解性ポリマー（ラクチドおよびグリコリドのコポリマー）からなる歯周ポケット挿入用の固形製剤について、特開 2001-163768 号、特表 2001-504439 号には、粘膜付着性の基剤を使用した歯間・歯周嚢部挿入用徐放性固形（スティック状、フィルム状、ストリップ状）製剤について開示されている。これらの製剤は、歯肉外側に投与した時に問題となる脈管系への薬物の移行が回避でき、なおかつ、製剤は歯周ポケット内部で徐々に溶解あるいは加水分解するため、薬物の長時間の

持続的放出が得られる。しかしながら、これらの製剤は高粘膜付着性であるが故に歯周ポケットに挿入するまでに他の部位に付着したり、その際に唾液によって製剤が軟化してしまい歯周ポケットへの挿入が困難になるといった問題点がある。また、重篤な歯周疾患患者における歯周ポケットの深さは10mm以上にも及び、  
5 この様な歯周ポケット深部へのこれらの固形製剤の投与は、医者にとって極めて煩雑であり、技術的に極めて難しいことが指摘されている。なおかつ、これらの公報では薬物としては抗菌剤や抗生物質等について多数の記載があるが、ビスホスホン酸に関しての言及は一切されていない。

この様な観点から、歯周病治療用医薬組成物において、薬物を歯槽骨へ選択的に  
10 送達させるために必要な特徴としては、歯周ポケットへの投与が可能であり、投与が簡便であり、歯周ポケット深部にまで投与できる流動性または粘度を有しており、歯周ポケット投与後はその場において薬物の長期間の持続的放出性を有していることである。

歯周ポケット投与前は流動性を有し、投与部位にて薬物の持続的放出性を有する製剤としては、特公平2-34325号に、ミノサイクリン、マグネシウム化合物、水溶性高分子物質、多価アルコール、メタアクリル酸エチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルコポリマー、可溶化剤を配合した歯周疾患治療用組成物に関する開示がある。この組成物は軟膏様を呈しており付着性を有していることから歯周ポケットに投与した場合その場で滞留し、組成物中の  
20 可塑剤が唾液と置き換わることにより該コポリマーの被膜が形成され、この被膜を通してミノサイクリンが持続的に放出する技術が開示されている。一方、他の剤形として、特公平6-67853号には、涙液と接触することによりゲル化する多糖類を含有した眼科用組成物について開示されている。この眼科用組成物は液状として眼に投与され、涙液のイオン強度に関する増加効果によってその場で  
25 ゲル化することにより、薬物の徐放性を向上させている。しかしながら、本公報にはビスホスホン酸や歯周病治療に関する言及は全くなされておらず、また、歯周ポケットへの投与についても言及されていない。

この様にビスホスホン酸を歯周ポケットに投与するといった検討が全くなされ

ていない背景として、カルシウムイオンの存在下においてビスホスホン酸は吸収され難い難溶性の塩を形成するということが挙げられる。このことは当業者にとって周知の事実であり、また、唾液中にはカルシウムイオンが豊富に存在していることも広く知られており、ビスホスホン酸の歯周ポケットへの投与、それも唾液との接触により徐放化機能を発現する製剤中に配合した状態での投与は、ビスホスホン酸と唾液中のカルシウムイオンとを長時間接触させることにつながり難溶性塩の形成が懸念されるため、これまで当業者により検討されたことはなかった。

以上のように、例えば、歯周病治療用医薬組成物において、ビスホスホン酸を有効成分とし、医者および患者に注射や外科手術といった技術的・肉体的負担をかけることがなく、歯周ポケットへの投与が可能であり、かつ投与が簡便であり、歯周ポケット深部にまで投与できる流動性または粘度を有しており、歯周ポケット投与後はビスホスホン酸とカルシウムイオンによる難溶性の塩を形成することが無く、歯周ポケットにおいてビスホスホン酸が持続的に放出する医薬組成物については、未だかつて誰も検討したことが無いというのが現状であった。

#### 発明の開示

本発明の目的は、局所投与において優れた持続放出性を有する、ビスホスホン酸誘導体を有効成分とする歯周ポケット投与用医薬組成物を提供することである。

本願発明者らは、鋭意研究の結果、歯周ポケットにおいて生理学的体液と接触することにより液体-ゲル相転移を起こす基剤をビスホスホン酸誘導体投与のための基剤として用いることにより、従来歯周ポケットへの投与が困難と考えられていたビスホスホン酸誘導体の歯周ポケットでの持続放出が可能となり、歯槽骨へ選択的にビスホスホン酸誘導体を送達することができることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、ビスホスホン酸誘導体又はその塩と歯周ポケットにおいて生理学的体液と接触することにより液体-ゲル相転移を起こす基剤とを含有する歯周ポケット投与用医薬組成物を提供する。

本発明のビスホスホン酸誘導体又はその塩を含有する歯周ポケット投与用医薬

組成物は、未ゲル化形態として投与され、該投与部位においてゲル化するものであり、従来歯周ポケットへの投与が困難と考えられていたビスホスホン酸化合物の歯周ポケットでの持続放出が可能となり、歯槽骨へ選択的にビスホスホン酸化合物を送達することができ、歯槽骨吸収抑制剤並びに歯周病治療用医薬組成物として優れた効果を発揮する。

#### 図面の簡単な説明

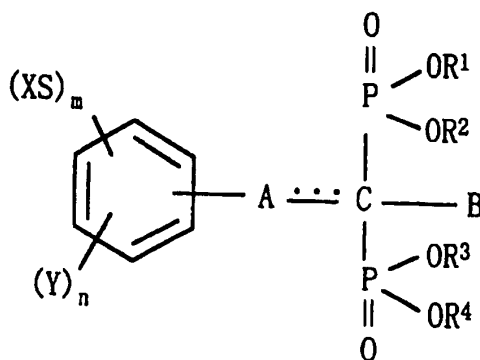
図1は、本発明の実施例において作製した各組成物を、各試験液（蒸留水および人工唾液）に浸漬後の試験液中のビスホスホン酸誘導体濃度の経時変化を示す図である。縦軸は試験液中のビスホスホン酸化合物濃度を、各組成物採取量中のビスホスホン酸誘導体濃度を100として表示。横軸は各組成物の試験液浸漬後の経過時間を示す。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明のビスホスホン酸誘導体又はその塩としては、生体内で安定なピロリン酸構造類縁体であり、2つのホスホン酸残基を有し、骨吸収抑制作用を有する化合物並びにその塩を好ましく用いることができ、好ましい例として4-アミノ-1-ヒドロキシブチリデン-1, 1-ビスホスホン酸：アレンドロネート、N, N-ジメチル-3-アミノ-1-ヒドロキシプロピリデン-1, 1-ビスホスホン酸：ミルドロネート、オルパドロネート、1-ヒドロキシ-3-(N-メチル-N-ペンチルアミノ)プロピリデン-1, 1-ビスホスホン酸：イバンドロネート、1-ヒドロキシ-2-(3-ピリジル)エチリデン-1, 1-ビスホスホン酸：リセドロネート、1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ビスホスホン酸：エチドロネート、1-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジニル)プロピリデン-1, 1-ビスホスホン酸、1-ヒドロキシ-2-(1-イミダゾリル)エチリデン-1, 1-ビスホスホン酸：ゾレドロネート、1-ヒドロキシ-2-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)エチリデン-1, 1-ビスホスホン酸：ミノドロネート、1-(4-クロロフェニルチオ)メチリデン-1, 1-ビスホスホン酸：チルドロネート、1-(シクロヘプチルアミノ)メチリデン-1, 1-ビスホスホン酸：シマドロネート、インカドロネート、6-アミノ-1-ヒドロキ



シヘキシリデン-1, 1-ビスホスホン酸：ネリドロネート、1-ヒドロキシー  
2-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)エタン-1, 1-ビスホス  
ホン酸、および、一般式(1)



- 5 [式中、Xは炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖で、無置換または窒素、酸素  
もしくは珪素原子を含有する置換基を有するアルキル基若しくはシクロアルキル  
基（ただしシクロアルキル基の場合は炭素数3～8）、フェニル基またはナフ  
10 ル基（フェニル、ナフチル基は炭素原子数1～8の直鎖若しくは分岐鎖状のアル  
キル基もしくはシクロアルキル基（ただしシクロアルキル基の場合は炭素数3～  
8）、炭素原子数1～8の直鎖若しくは分岐鎖アルコキシ基、ハロゲン、または  
水酸基で置換されていてもよい）を表し、Yは炭素原子数1～8の直鎖または分  
岐鎖アルキル基、トリフルオロメチル基、炭素原子数2～8の直鎖または分岐鎖  
アルケニル基、炭素原子数3～8のシクロアルキル基、炭素原子数1～8のアル  
15 コキシ基またはハロゲン（Aに対してパラ位に置換した塩素は除く）を表し、m、  
nはそれぞれ独立して0、1、2または3を表し、・・・は二重結合または単結  
合を表し、Aは  $-(D)_b-(CH_2)_c-$ （Dは硫黄、酸素、 $NR^5$ （ $R^5$ は  
水素または炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖状のアルキル基又はシクロアル  
キル基（ただしシクロアルキル基の場合は炭素数3～8）を表す、ただし、Dは  
直接メタンビスホスホン酸部分に結合する、cは0～3の整数であり、bは0ま  
20 たは1である）、または  $-(CH=CH)_d-CH=$ （dは0または1であ  
り、Aが  $-(CH=CH)_d-CH=$ を表す場合、Bは存在しない）であり、  
Bは水素、炭素原子数1～8の直鎖若しくは分岐鎖状のアルキル基若しくはシク

ロアルキル基（シクロアルキル基の場合は炭素数3～8）、水酸基またはトリアルキルシロキシ基（アルキル基は炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖状のアルキル又はシクロアルキル基（シクロアルキル基の場合には炭素数3～8）である）を表し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、水素、炭素原子数1～8の直鎖若しくは分岐鎖状のアルキル基若しくはシクロアルキル基（シクロアルキル基の場合は炭素数3～8）、あるいは薬理学的に許容される陽イオンであり、同一または異なってもよい。]

で表されるメタンビスホスホン酸誘導体が挙げられる。

なお、上記一般式(I)中、「 $(XS)_m$ 」は、XSで示される置換基がベンゼン環にm個結合していることを示し、mが2又は3の場合には、各XSは同一でも異なってもよい。同様に、一般式(I)中、「 $(Y)_n$ 」は、Yで示される置換基がベンゼン環にn個結合していることを示し、nが2又は3の場合には、各Yは同一でも異なってもよい。n及びmは、上記の通り、それぞれ独立して0、1、2または3を表すが、一般式(I)の化学構造から明らかな通り、必然的にm+nの最大値は5である。

上記ビスホスホン酸誘導体の中でも一般式(I)に記載のものが好ましく用いられる。

好ましくは、上記一般式(I)で表されるメタンビスホスホン酸誘導体の中で、置換基が以下のものである。置換基XSのXとして用いられる炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖で、無置換または窒素、酸素、もしくは珪素原子を含有する置換基を有するアルキル基若しくはシクロアルキル基（シクロアルキル基の場合は炭素数3～8）は、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、2-アミノエチル、2-N-メチルアミノエチル、2-N, N-ジメチルアミノエチル、2-ヒドロキシエチル、2-アルコキシエチル、2-トリアルキルシロキシエチル、2-アミノプロピル、2-N-メチルアミノプロピル、2-N, N-ジメチルアミノプロピル、3-アミノプロピル、3-N-メチルアミノプロピル、3-N,

N-ジメチルアミノプロピル、2-ヒドロキシプロピル、2-アルコキシプロピル、2-トリアルキルシロキシプロピル等が挙げられる。これらの例から明らかなようにシクロアルキル基は分岐していてもよい。また、他のXはフェニル、置換フェニル、ナフチル、置換ナフチルである。フェニル、ナフチル基の置換基として、炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖状のアルキル基又はシクロアルキル基（シクロアルキル基の場合は炭素数3～8）は、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル等が挙げられる。これらの例から明らかなようにシクロアルキル基は分岐していてもよい。炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ等が挙げられる。ハロゲンハ、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素。置換基XSの位置はAに対してオルト、パラ及び／又はメタである。

置換基Yの炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖状のアルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。炭素原子数2～8の直鎖または分岐鎖アルケニル基は、ビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、ペンテニル等が挙げられる。炭素原子数3～8のシクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル等が挙げられる。これらの例から明らかな通り、シクロアルキル基には分岐状のものも包含される。炭素原子数1～8のアルコキシ基はメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ等が挙げられる。ハロゲンハフッ素、塩素（Aに対してパラ位に置換された塩素は除く）、臭素またはヨウ素が挙げられる。置換基Yの位置は特に限定されない。

Aが  $-(D)_b-(CH_2)_c-$  であり、 $\cdot\cdot\cdot$ が単結合を示す場合、Dは黄、酸素、 $NR^5$ （ $R^5$ は水素または炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖アルキル基を表す）、または $CH_2$ であり、cは0、1、2、または3、bは0また

N-ジメチルアミノプロピル、2-ヒドロキシプロピル、2-アルコキシプロピル、2-トリアルキルシロキシプロピル等が挙げられる。これらの例から明らかなようにシクロアルキル基は分岐していてもよい。また、他のXはフェニル、置換フェニル、ナフチル、置換ナフチルである。フェニル、ナフチル基の置換基として、炭素原子数1~8の直鎖または分岐鎖状のアルキル基又はシクロアルキル基（シクロアルキル基の場合は炭素数3~8）は、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル等が挙げられる。これらの例から明らかなようにシクロアルキル基は分岐していてもよい。炭素原子数1~8の直鎖または分岐鎖アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ等が挙げられる。ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素。置換基XSの位置はAに対してオルト、パラ及び/又はメタである。

置換基Yの炭素原子数1~8の直鎖または分岐鎖状のアルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。炭素原子数2~8の直鎖または分岐鎖アルケニル基は、ビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、ペンテニル等が挙げられる。炭素原子数3~8のシクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル等が挙げられる。これらの例から明らかな通り、シクロアルキル基には分岐状のものも包含される。炭素原子数1~8のアルコキシ基はメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ等が挙げられる。ハロゲンはフッ素、塩素（Aに対してパラ位に置換された塩素は除く）、臭素またはヨウ素が挙げられる。置換基Yの位置は特に限定されない。

Aが  $-(D)_b-(CH_2)_c-$  であり、 $\cdot\cdot\cdot$ が単結合を示す場合、Dは硫黄、酸素、 $NR^5$ （ $R^5$ は水素または炭素原子数1~8の直鎖または分岐鎖アルキル基を表す）、または $CH_2$ であり、cは0、1、2、または3、bは0また

- は1である（ただし、 $b=0$ の場合は $c=0$ である）。より好ましくは $b$ および $c$ は独立して0または1である。更に、 $B$ が水酸基またはトリアルキルシロキシ基（アルキル基は炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖アルキルである）で、かつ $D$ が硫黄、酸素または $NR^5$ （ $R^5$ は前記定義に同じ）で $b=1$ の場合、 $c=0$ のものは化学的に不安定なため好ましくない。しかし、この場合でも $c$ が1、2または3のものは安定であり好ましい。特に好ましい $A$ の具体例としては、 $S$ 、 $NH$ 、 $O$ 、 $CH_2$ 、 $CH_2CH_2$ 、 $SCH_2$ 、 $SCH_2CH_2$ 、 $SCH_2CH_2CH_2$ 、 $NHCH_2$ 、 $OCH_2$ 等である。また、フェニル基が $A$ を介さずに（すなわち、 $b=c=0$ のケース）、メタンビスホスホン酸の炭素に直結する化合物も含まれる。
- また、 $A$ が  $-(CH=CH)_d-CH=$  の場合とは、 $\cdot\cdot\cdot$ が二重結合であり、 $B$ が存在しない場合を意味し、ここで $d$ は0または1である。 $B$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ が表す炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖状のアルキル基又はシクロアルキル基は、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 $t$ -ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル等が挙げられる。これらの例から明らかなようにシクロアルキル基は分岐していてもよい。また、 $B$ がトリアルキルシロキシ基（アルキル基は炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖状のアルキル基又はシクロアルキル基（シクロアルキル基の場合は炭素数3～8）である）である場合の、炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖アルキルも同様である。 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ が表す薬理的に許容される陽イオンとしては、金属陽イオン、アンモニウム $NR^6$ （ただし $R^6$ は水素または炭素原子数1～8の直鎖、または分岐鎖アルキル基である）等が挙げられる。特に好ましい金属陽イオンは、アルカリ金属類、例えばリチウム、ナトリウム、カリウム等、およびアルカリ土類金属類、例えばマグネシウム、カルシウム等の陽イオンである。しかし、他の金属、例えばアルミニウム、亜鉛、鉄等の陽イオンも本発明に含まれる。アンモニウムとしては、アンモニア、一級アミン、二級アミン、三級アミンのアンモニウムおよび四級アンモニウムである。これらとしては、アンモニア、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、プロピルアミン、ジブ

ロピルアミン、イソプロピルアミン、ジイソプロピルアミン、ブチルアミン、ジブチルアミン、イソブチルアミン、*t*-ブチルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン等のアンモニウムおよびテトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム等が挙げられる。中でもナトリウム、カリウム、アンモニア、アルキルアミンの陽イオンが好ましい。また、 $R^1 \sim R^4$  において陽イオンは同一でも異なってもよく、また、これらの一部が陽イオンで一部が水素であるもの、例えば一陽イオン塩、二陽イオン塩、三陽イオン塩も本発明に含まれる。好ましくは、一般式 (I) で示されるメタンビスホスホン酸誘導体は、 $R^1 \sim R^4$  の全てが水素からなるもの、 $R^1 \sim R^4$  のうち3つが水素で、残り1つがナトリウムであるもの、または3つが水素で、残りの1つがアンモニウムであるもの、または $R^1 \sim R^4$  のうち2つが水素で、残りの2つがナトリウムであるもの、または2つが水素で、残りの2つがアンモニウムの化合物である。

より好ましくは、一般式 (I) で表されるメタンビスホスホン酸の中でも、X が炭素原子数 1 ~ 8 の直鎖または分岐鎖アルキル基であり、Y は炭素原子数 1 ~ 8 の直鎖または分岐鎖アルキル基、トリフルオロメチル基、炭素原子数 2 ~ 8 の直鎖または分岐鎖アルケニル基または炭素原子数 3 ~ 8 のシクロアルキル基、炭素原子数 1 ~ 8 のアルコキシ基またはハロゲン (A に対してパラ位に置換された塩素は除く) であり、 $m, n$  は 0 または 1 であり、 $\cdot \cdot \cdot$  が単結合であり、A が  $-S-(CH_2)_c-$  ( $c$  は 0、1、2 または 3 である) であり、B は水素または炭素原子数 1 ~ 8 の直鎖または分岐鎖アルキル基であり、 $R^1, R^2, R^3$  および  $R^4$  は、水素、炭素原子数 1 ~ 8 の直鎖または分岐鎖アルキル基、あるいは薬理的に許容される陽イオンであり、同一または異なってもよい、化合物であり、更により好ましくは、(4-メチルチオフェニル)チオメタン-1, 1-ビスホスホン酸又はその塩である。

前記一般式 (I) で表されるメタンビスホスホン酸誘導体自体は周知であり、周知の製造方法により製造することができる。例えば、特公平 8-26048 号や米国特許第 5,527,940 号等において開示された方法で製造することができる。

なお、本発明で用いられるビスホスホン酸誘導体又はその塩は、単独もしくは

2種以上組み合わせて配合することができ、組成物全体に対して0.0001～1重量% ( $1\mu\text{g}/\text{g} \sim 10\text{mg}/\text{g}$ ) 程度の配合が好ましい。

本発明の基剤は、生理学的体液との接触により液体ーゲル相転移を起こすものである。生理学的体液とは、生体内の脈管または組織・細胞の間を満たす全ての液体の総称であり、  
5 歯周ポケットで液体ーゲル相転移を起こす基剤、および該基剤を含有する組成物との接触により、該基剤および該組成物をゲル化させることができる液体であり、歯周ポケットにおいては唾液が挙げられる。このような生理学的体液との接触により相転移を起こす基剤としては、生理学的体液と接触することにより液体ーゲル相転移を起こす高分子物質が好ましく、例えば、ジェランガム、アルギン酸ナトリウム、カラギーナン、グアーガム、ペクチン、ポリ  
10 アクリル酸ナトリウム、カードラン等が挙げられ、更に好ましい高分子物質は多糖類であり、特にジェランガム、カラギーナンが好ましい。

また他の好ましい基剤の例としては、1. 歯周ポケット内の熱、2. イオン強度および/または、3. pHによりゲル化する高分子物質が挙げられ、  
15 より液体ーゲル相転移を起こす高分子物質としては、例えば、ヒト体温付近でゲル化するポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレングリコール類であるプルロニック（登録商標）やポロクサマー（登録商標）、または、メチルセルロース、ヒドロキシセルロース等が挙げられる。2. イオン強度により液体ーゲル相転移を起こす高分子物質としては、前述の通り、歯周ポケット内において生理学的体  
20 液と接触することにより液体ーゲル相転移を起こす高分子物質が好ましく、例としては、ジェランガム、アルギン酸ナトリウム、カラギーナン、グアーガム、ペクチン、ポリアクリル酸ナトリウム、カードラン等を挙げることができる。

本発明の組成物において基剤として用いられる上記した高分子物質の平均分子量は、特に限定されないが、通常、10,000～10,000,000程度、  
25 好ましくは100,000～1,000,000程度である。

発明の組成物において基剤として用いられる上記高分子物質は、食品材料等として種々市販されているので、市販品を用いることができる。

上記組成物は、歯周ポケットに未ゲル化液体形態として投与され、該投与部位

においてゲル化することが可能である。特に、該組成物は歯周病治療用として歯周ポケットに局所投与する場合、投与時は歯周ポケットへの投与が簡便であり、歯周ポケット深部にまで投与できる流動性または粘度を有している未ゲル化液体形態であり、投与後の該組成物は、歯周ポケットにおいて唾液および／または歯周疾患部位からの滲出液との接触によってゲル化し、含有しているビスホスホン酸誘導体又はその塩が持続的に放出される。より具体的に説明すると、該組成物中に含有している該基剤がジェランガムおよび／またはカラギーナンである場合、該組成物はビスホスホン酸誘導体又はその塩を含んだ流動性を有する水溶液として歯周ポケットに投与すると、その深部にまで水溶液は到達することができ、その場で唾液および／または歯周疾患部位からの滲出液中のカルシウムイオンによりゲル化し、該組成物中に含有しているビスホスホン酸誘導体又はその塩が、カルシウムイオンとの間で難溶性の塩を形成すること無く持続的に放出され、特に好ましい例である。なお、ここで言うところの流動とは、特に具体的粘度を規定している訳ではなく、形が定まらず動くことであり、固体ではないということの意味している。

上記組成物中にイオン源として予めカルシウム等のイオンを放出する化合物を添加することにより、イオン強度により液体ーゲル相転移を起こす基剤のゲル化を増強することも可能である。もっとも、過剰量の添加においては投与前にゲル化が進行し、組成物の流動性が損なわれる恐れがあるため、全く添加しないか、又は添加するにしても投与前にゲル化が進行しない程度の少量にする必要がある。

上記液体ーゲル相転移を起こす基剤は、単独もしくは2種以上を組み合わせる配合することができ、熱により液体ーゲル相転移を起こす基剤同士、またはイオン強度により液体ーゲル相転移を起こす基剤同士、あるいは両者の組み合わせも可能であり、これらの基剤の合計量は組成物全体に対して0.1～20重量%程度の配合が好ましい。

本発明のビスホスホン酸誘導体又はその塩は、該医薬組成物中に溶解状態、懸濁状態、および／または微粒子担体に担持させた状態として存在させることができる。ここでいう微粒子担体としては、(1)エチルセルロース、ポリ乳酸、ポリ



グリコール酸、ポリ乳酸-ポリグリコール酸共重合体、ゼラチン、ポリアクリル  
アミド等の天然および合成高分子の内部にビスホスホン酸誘導体又はその塩を封  
入したマイクロカプセルやナノカプセル、(2) アルブミン、デンプン、ゼラチン、  
ポリ乳酸からなる小球体（ミクロスフェアやナノスフェア）、(3) エマルション  
5 やリピッドミクロスフェア、(4) 脂質二分子膜からなる小胞体（リポソーム）、(  
5) イオン交換樹脂等のイオン交換能を有する物質、等のマイクロキャリア、ナノ  
キャリアが挙げられ、これら微粒子担体の基剤としては薬学的に許容されるもの  
であれば特に限定はなく一般的に公知のものが使用でき、また、微粒子担体の製  
造は通常の製剤化技術に従って調製することが可能である。ビスホスホン酸誘導  
10 体又はその塩を微粒子担体として上記医薬組成物中に含有させることにより、該  
医薬組成物からビスホスホン酸誘導体又はその塩のより持続的な放出が達成でき  
る。

本発明における前記投与部位への投与方法としては、ビスホスホン酸誘導体又  
はその塩が有する骨吸収抑制作用が有効に働く場所に投与できる方法であれば特  
15 に限定はないが、好ましい投与方法として注射による局所投与が挙げられる。特  
に、本発明の医薬組成物を歯周病治療用として歯周ポケットに投与する場合、実  
開平1-62845号、特開平4-117959号、実用新案登録番号第303  
5448号、特開2000-107298号等に記載されている鉤状の先細ノズ  
ルを有する周知の注入器による投与が好ましい。

20 本発明における医薬組成物の投与量としては、含有しているビスホスホン酸誘  
導体又はその塩の骨吸収抑制作用が有効に発揮される量であり、前記投与部位に  
投与可能な量であれば特に限定はない。通常、歯周ポケットの内容積の5%~1  
00%程度に相当する体積の組成物が投与される。したがって、ビスホスホン酸  
誘導体又はその塩としての投与量は、歯周ポケットの大きさに依存し、多くの場  
25 合、0.1ng~1mg/ポケット程度である。

また、本発明の医薬組成物には、その目的、組成物の種類に応じて、適宜公知  
の賦形剤、結合剤、着色剤、矯味矯臭剤、香料、界面活性剤、甘味剤、防腐剤等  
の成分を配合することができる。なお、本発明の医薬組成物の製造方法としては、

通常の製剤化技術に従って調製することが可能である。下記実施例にも好ましい製剤例が具体的に記載されている。

#### 実施例

- 以下、実施例および実験例により本発明を具体的に説明する。なお、配合量の  
 5 数値は、特に記載しない限りは「重量%」を意味する。また、ビスホスホン酸化  
 合物は、特に記載しない限りは「(4-メチルチオフェニル)チオメタン-1,  
 1-ビスホスホン酸二ナトリウム塩」(特公平8-26048号及び米国特許第  
 5,527,940号に記載)を意味し、試験液として使用した人工唾液は、Biomateria  
 ls 20, 55-60 (1999) を参考にして下記組成の水溶液として調製した。

#### 10 人工唾液の組成

	リン酸二水素カリウム	: 2. 5	mM/L
	リン酸水素二ナトリウム	: 2. 4	mM/L
	炭酸水素カリウム	: 15. 0	mM/L
	塩化ナトリウム	: 10. 0	mM/L
15	塩化マグネシウム	: 1. 5	mM/L
	塩化カルシウム	: 1. 5	mM/L
	クエン酸	: 0. 15	mM/L
	水酸化ナトリウムあるいは塩酸にてpH6. 7に調整		

#### 実施例 1

#### 20 表 1

成分	(メーカー、商品名)	配合量 (%)
ビスホスホン酸化合物	(東レ)	0. 20
ジェランガム	(三栄源エフ・エフ・アイ、GELRITE)	1. 00
蒸留水	(大塚製薬、注射用蒸留水)	98. 80
合計		100. 00

蒸留水にビスホスホン酸化合物を溶解し、この水溶液を90℃以上に加熱し、  
 そこにジェランガムを添加し良く分散し、引き続き攪拌することによって溶解し  
 て表1に示す未ゲル化液体形態の組成物を得た。

#### 25 実施例 2

表 2

成分	(メーカー、商品名)	配合量 (%)
ビスホスホン酸化合物	(東レ)	0.20
カラギーナン	(伊那食品工業、カラギナンPA-5)	1.75
蒸留水	(大塚製薬、注射用蒸留水)	98.05
合計		100.00

- 蒸留水にビスホスホン酸化合物を溶解し、この水溶液を80℃以上に加熱し、そこにカラギーナンを添加し良く分散し、引き続き攪拌することによって溶解し、
- 5 表2に示す未ゲル化液体形態の組成物を得た。

## 実施例 3

表 3

成分	(メーカー、商品名)	配合量 (%)
ビスホスホン酸化合物	(東レ)	0.20
カラギーナン	(伊那食品工業、カラギナンPA-5)	0.75
ジェランガム	(三栄源エフ・エフ・アイ、GELRITE)	0.75
蒸留水	(大塚製薬、注射用蒸留水)	98.30
合計		100.00

- 蒸留水にビスホスホン酸化合物を溶解し、この水溶液を80℃以上に加熱し、
- 10 そこにカラギーナンを添加し良く分散し、引き続き攪拌することによって溶解し、その後この水溶液を90℃以上に加熱し、そこにジェランガムを添加し良く分散し、引き続き攪拌することによって溶解して表3に示す未ゲル化液体形態の組成物を得た。

- 被験物質からのビスホスホン酸化合物の溶出性は、以下の実験にて確認した。
- 15 なお、実験装置としては日本薬局方溶出試験法第2法の装置及び条件（試験液量：500mL、試験液温度：37℃、パドル回転数：50rpm）を準用した。
- 実験例（溶出試験）

- 軟膏用セル底部（アクリル樹脂製で底面のある円筒、内径31mm、高さ5mm）に被験物質3.8gを採取し、その上にスクリーン（ステンレス製金網、外径35mm、目開き500μm）を置き、更にスクリーンが外れない様に軟膏用
- 20 セル蓋部（アクリル樹脂製で直径31mmの開口した天面のある円筒）を被せて固定する。

ビーカーに試験液として蒸留水を入れ、そこに実施例1の組成物を採取した前述の軟膏セルを浸漬し、試験液中に溶出したビスホスホン酸化合物の割合を経時的に測定した。

同様に、ビーカーに試験液として人工唾液を入れ、そこに実施例1、実施例2、  
5 実施例3の組成物を各々採取した前述の軟膏セルをそれぞれ個別のビーカーに浸漬し、試験液中に溶出したビスホスホン酸化合物濃度を経時的に測定した。結果を図1に示した。

この結果から明らかな如く、本発明の組成物はビスホスホン酸化合物を蒸留水中では速やかに溶出したが、人工唾液中ではビスホスホン酸はカルシウムイオン  
10 との間に難溶性の塩を形成することなく、徐放的に溶出することが理解される。

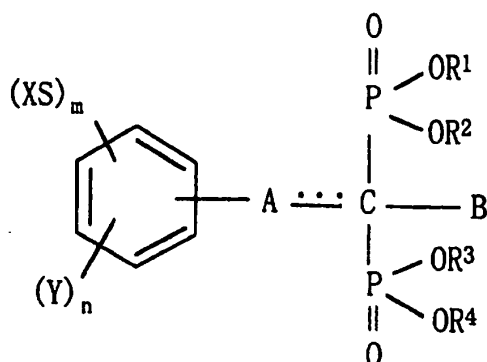
#### 産業上の利用可能性

本発明の組成物は、従来歯周ポケットへの投与が困難と考えられていたビスホスホン酸化合物の歯周ポケットでの持続放出が可能となり、歯槽骨へ選択的にビスホスホン酸化合物を送達することができるので、歯槽骨吸収抑制剤並びに歯周  
15 病治療用医薬組成物として有用である。

## 請求の範囲

1. ビスホスホン酸誘導体又はその塩と歯周ポケットにおいて生理学的体液と接触することにより液体ーゲル相転移を起こす基剤とを含有する歯周ポケット投与用医薬組成物。

5 2. ビスホスホン酸誘導体又はその塩が一般式 (I)



[式中、Xは炭素原子数1～8の直鎖若しくは分岐鎖状で、無置換または窒素、酸素もしくは珪素原子を含有する置換基を有するアルキル基若しくはシクロアルキル基（ただしシクロアルキル基の場合は炭素数3～8）、フェニル基またはナフチル基（フェニル、ナフチル基は炭素原子数1～8の直鎖若しくは分岐鎖状のアルキル基若しくはシクロアルキル基（ただしシクロアルキル基の場合は炭素数3～8）、炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖アルコキシ基、ハロゲン、または水酸基で置換されていてもよい）を表し、Yは炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖アルキル基、トリフルオロメチル基、炭素原子数2～8の直鎖または分岐鎖アルケニル基、炭素原子数3～8のシクロアルキル基、炭素原子数1～8のアルコキシ基またはハロゲン（パラ位に置換した塩素は除く）を表し、m、nはそれぞれ独立して0、1、2または3を表し、 $\cdots$ は二重結合または単結合を表し、Aは  $\text{--- (D)}_b \text{--- (CH}_2\text{)}_c \text{---}$ （Dは硫黄、酸素、 $\text{NR}^5$ （ $\text{R}^5$ は水素または炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖状のアルキル基又はシクロアルキル基（ただしシクロアルキル基の場合は炭素数3～8））を表す、ただし、Dは直接メタンビスホスホン酸に結合する、cは0～3の整数であり、bは0または1である）、または  $\text{--- (CH=CH)}_d \text{--- CH=}$ （dは0または1であり、Aが

- (CH=CH)<sub>d</sub>—CH=を表す場合、Bは存在しない)であり、Bは水素、炭素原子数1～8の直鎖若しくは分岐鎖状のアルキル基若しくはシクロアルキル基(ただしシクロアルキル基の場合は炭素数3～8)、水酸基またはトリアルキルシロキシ基(アルキル基は炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖状のアルキル基又はシクロアルキル基(ただしシクロアルキル基の場合は炭素数3～8)である)を表し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、水素、炭素原子数1～8の直鎖若しくは分岐鎖状のアルキル基若しくはシクロアルキル基(ただしシクロアルキル基の場合は炭素数3～8)、あるいは薬理的に許容される陽イオンであり、同一または異なってもよい。]
- 10 により表されるメタンビスホスホン酸誘導体、またはその水和物であることを特徴とする請求項1記載の歯周ポケット投与用医薬組成物。
3. 一般式(I)中のXが炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖アルキル基であり、Yは前記定義に同じであり、m、nはそれぞれ独立して0または1であり、  
15 ・・・が単結合であり、Aが—S—(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>—(cは0～3の整数)であり、Bは水素または炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖アルキル基であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は請求項2の定義と同じ、である請求項1又は2記載の歯周ポケット投与用医薬組成物。
4. 基剤が少なくとも1種類の多糖類であることを特徴とする請求項1ないし3のいずれか1項に記載の歯周ポケット投与用医薬組成物。
- 20 5. 前記多糖類がジェランガム、および／またはカラギーナンであることを特徴とする請求項4記載の歯周ポケット投与用医薬組成物。
6. 歯周ポケット投与用医薬組成物が歯周病治療用であることを特徴とする請求項1ないし5のいずれか1項に記載の歯周ポケット投与用医薬組成物。
7. 請求項1ないし5のいずれか1項に記載の組成物の有効量を歯周ポケット  
25 に投与することを含む歯周ポケットの処置方法。
8. 請求項1ないし5のいずれか1項に記載の組成物の有効量を歯周ポケットに投与することを含む歯周病の治療方法。
9. 請求項1ないし5のいずれか1項に記載の組成物の、歯周ポケット投与用

医薬組成物を製造するための使用。

- 10.** 請求項 1 ないし 5 のいずれか 1 項に記載の組成物の、歯周病治療用医薬組成物を製造するための使用。

1 / 1

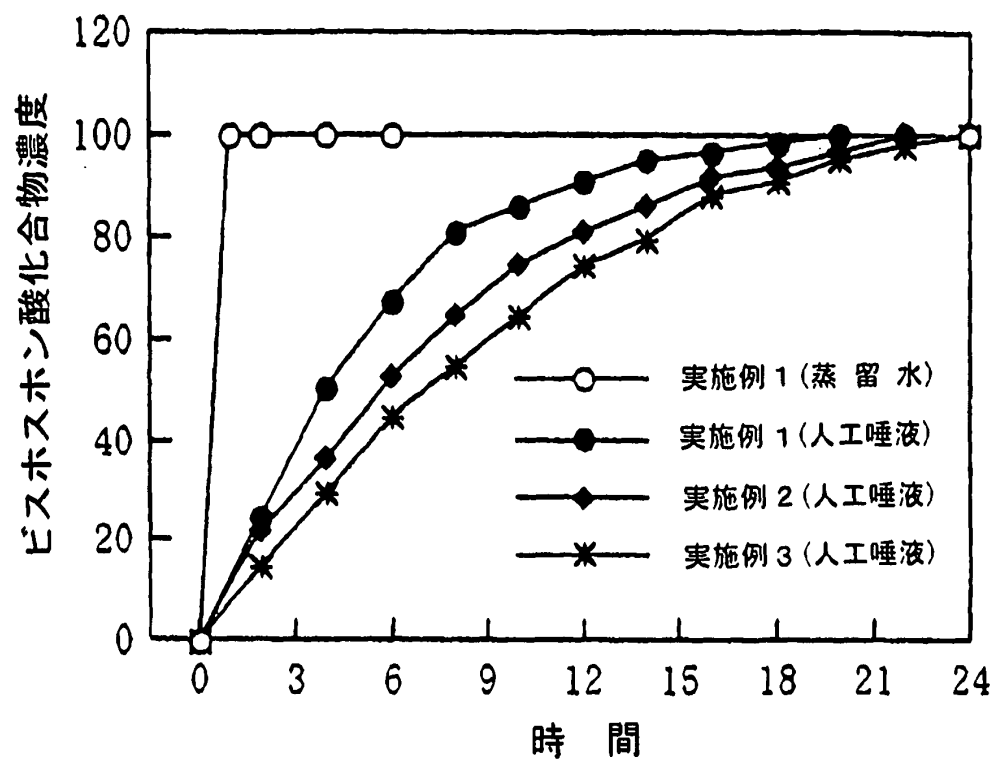


図 1



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/10940

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/663, 9/06, 47/34, 47/36, 47/46, A61P1/02, 19/08,  
43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/663, 9/06, 47/34, 47/36, 47/46, A61P1/02, 19/08,  
43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/005403 A1 (TORAY IND., INC.), 25 January, 2001 (25.01.01), & CA 2344313 A & EP 1114642 A1	1-6, 9, 10
Y	JP 2000-95677 A (SUNSTAR INC.), 04 April, 2000 (04.04.00), (Family: none)	1-6, 9, 10
Y	US 5143934 A (DUMEX A/S), 01 September, 1992 (01.09.92), & JP 3-135925 A & IL 95924 A	1-6, 9, 10
Y	WO 94/08562 A1 (PROCTER AND GAMBLE CO.), 28 April, 1994 (28.04.94), & US 5242910 A & EP 664696 A1 & JP 8-502289 A	1-6, 9, 10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 28 October, 2003 (28.10.03)	Date of mailing of the international search report 11 November, 2003 (11.11.03)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/10940

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Eur.J.Pharm.Sci., (2001), 14(1), pages 53 to 61	1-6,9,10
Y	Int.J.Pharm., (1996), 142, pages 9 to 23	1-6,9,10

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/10940

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 7, 8

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
The inventions as set forth in claims 7, 8 are relevant to methods for treatment of the human body by therapy.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> A61K31/663, 9/06, 47/34, 47/36, 47/46, A61P1/02, 19/08, 43/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> A61K31/663, 9/06, 47/34, 47/36, 47/46, A61P1/02, 19/08, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 01/005403 A1 (TORAY IND., INC.) 2001. 01. 25 & CA 2344313 A & EP 1114642 A1	1-6, 9, 10
Y	JP 2000-95677 A (SUNSTAR INC.) 2000. 04. 04 (ファミリーなし)	1-6, 9, 10
Y	US 5143934 A (DUMEX A/S) 1992. 09. 01 & JP 3-135925 A & IL 95924 A	1-6, 9, 10

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

28. 10. 03

国際調査報告の発送日

11.11.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4 P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 94/08562 A1 (PROCTER AND GAMBLE CO.) 1994. 04. 28 & US 5242910 A & EP 664696 A1 & JP 8-502289 A	1-6, 9, 10
Y	Eur. J. Pharm. Sci. , (2001), 14(1), p. 53-61	1-6, 9, 10
Y	Int. J. Pharm. , (1996), 142, p. 9-23	1-6, 9, 10

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 7, 8 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲 7, 8 に記載された発明は、人体の治療による処置方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。